

- microglial reaction in the lysolecithin-injured spinal cord. *Neuroscience* 2011; 192: 588-97.
7. Gonzalez Deniselle MC, Garay L, Gonzalez S, Saravia F, Labombarda F, Guennoun R, *et al.* Progesterone modulates brain-derived neurotrophic factor and choline acetyltransferase in degenerating Wobbler motoneurons. *Exp Neurol* 2007; 203: 406-14.
  8. Meyer M, Gonzalez Deniselle MC, Garay LI, Monachelli GG, Lima A, Roig P, *et al.* Stage dependent effects of progesterone on motoneurons and glial cells of wobbler mouse spinal cord degeneration. *Cell Mol Neurobiol* 2010; 30: 123-35.
  9. Gargiulo Monachelli G, Meyer M, Rodríguez GE, Garay LI, Sica RE, De Nicola AF, *et al.* Endogenous progesterone is associated to amyotrophic lateral sclerosis prognostic factors. *Acta Neurol Scand* 2011; 123: 60-7.
  10. Coronel MF, Labombarda F, Villar MJ, De Nicola AF, González SL. Progesterone prevents allodynia after experimental spinal cord injury. *J Pain* 2011; 12: 71-83.
  11. Stein DG. Progesterone exerts neuroprotective effects after brain injury. *Brain Res Rev* 2008; 57: 386-97.
  12. Resnick SM, Coker LH, Maki PM, Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA. The Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging (WHISCA): a randomized clinical trial of the effects of hormone therapy on age-associated cognitive decline. *Clin Trials* 2004; 1: 440-50.
  13. Arevalo MA, Santos-Galindo M, Lagunas N, Azcoitia I, Garcia-Segura LM. Selective estrogen receptor modulators as brain therapeutic agents. *J Mol Endocrinol* 2011; 46: R1-R9.
  14. Behl C. Oestrogen as a neuroprotective hormone. *Nat. Rev Neurosci* 2002; 3: 433-42.
  15. Garcia-Segura LM, Azcoitia I, Don Carlos LL. Neuroprotection by estradiol. *Prog Neurobiol* 2001; 63: 29-60.
  16. Manthey D, Behl C. From structural biochemistry to expression profiling: Neuroprotective activities of estrogen. *Neuroscience* 2006; 138: 845-50.
  17. Amenta F, Tayebati SK, Tomassoni D. Spontaneously hypertensive rat neuroanatomy: applications to pharmacological research. *Ital J Anat Embryol* 2010; 115: 13-7.
  18. Pietranera L, Lima A, Roig P, De Nicola AF. Involvement of brain-derived neurotrophic factor and neurogenesis in oestradiol neuroprotection of the hippocampus of hypertensive rats. *J Neuroendocrinol* 2010; 22: 1082-92.
  19. Pietranera L, Bellini MJ, Arévalo MA, Goya R, Brocca ME, Garcia-Segura LM, *et al.* Increased aromatase expression in the hippocampus of spontaneously hypertensive rats: effects of estradiol administration. *Neuroscience* 2011; 174: 151-9.
  20. Revsin Y, Rekers NV, Louwe MC, Saravia FE, De Nicola AF, de Kloet ER, *et al.* Glucocorticoid receptor blockade normalizes hippocampal alterations and cognitive impairment in streptozotocin-induced type 1 diabetes mice. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 747-58.
  21. Saravia F, Beauquis J, Pietranera L, De Nicola AF. Neuroprotective effects of estradiol in hippocampal neurons and glia of middle age mice. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32: 480-92.

## LABORATORIO DE NEUROENDOCRINOLOGÍA

Alteraciones neuroendocrinas causadas por disruptores endocrinos: el ejemplo del Bisfenol A

*Neuroendocrine alterations by endocrine disruptors: the example of Bisphenol A*

*Alterações neuroendócrinas causadas por disruptores endócrinos: o exemplo do Bisfenol A*

Nadia Bourguignon<sup>1</sup>, Marina Fernández<sup>1,2</sup>, Victoria Lux-Lantos<sup>1</sup>, Carlos Libertun<sup>1,2</sup>

1 Instituto de Biología y Medicina Experimental, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Buenos Aires, Argentina; 2 Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina

### Resumen

Los contaminantes ambientales, como los disruptores endocrinos, podrían provocar profundos cambios en los seres vivos. Aquí se analizan las alteraciones neuroendocrinas y reproductivas en mamíferos, incluyendo las descritas en humanos, causadas por una molécula de origen industrial, el Bisfenol A.

**Palabras clave:** xenoestrógenos \* Bisfenol A \* neuroendocrinos\* reproducción

### Summary

*Exposure to endocrine disruptors may produce profound alterations in several species. As an example, the neuroendocrine and reproductive alterations due to Bisphenol A in mammals are summarized here.*

**Key words:** xenoestrogen \* Bisphenol A \* neuroendocrine \* reproduction

### Resumo

*Os contaminantes ambientais, como os disruptores endócrinos, poderiam provocar profundas alterações nos seres vivos. Aqui são analisadas as alterações neuroendócrinas e reprodutivas em mamíferos, incluindo as descritas em humanos, causadas por uma molécula de origem industrial, o Bisfenol A.*

**Palavras chaves:** xenoestrógenos \* Bisfenol A \* neuroendócrinos\* reprodução

El conocimiento de las acciones que los contaminantes ambientales ejercen sobre los seres vivos es de importancia vital. Su estudio, en extensión y en profundidad, es crítico para la salud animal y vegetal, para conservar la biodiversidad y esencial para la salud humana. Aquellos que afectan al sistema hormonal se los conoce como disruptores endocrinos y se los define como “agentes exógenos que interfieren con la síntesis, secreción, transporte, unión, acción o eliminación de las hormonas naturales que son responsables de mantener la homeostasis, reproducción, desarrollo y/o conducta del individuo” (1) (2). Entre los disruptores endocrinos se hallan los xenoestrógenos, compuestos que mimetizan las acciones de los estrógenos naturales. Los Xenoestrógenos hallados naturalmente en vegetales como la soja y ciertas legumbres, fitoestrógenos, son capaces de interferir con los estrógenos endógenos. Se les han atribuidos ciertos efectos benéficos para la salud humana a los fitoestrógenos, por ejemplo en ciertos estudios epidemiológicos, disminución de la sintomatología menopáusica o disminución de la incidencia de ciertos tumores. Existe un segundo grupo de xenoestrógenos, producto de actividad industrial humana, al que se le han atribuido acciones mayormente nocivas. El Bisfenol A (BPA) es producido en todo el mundo en grandes cantidades industriales. Es un constituyente de los plásticos policarbonatados y resinas epoxy utilizados en la industria y en odontología. Los polímeros se hidrolizan a alta temperatura y liberan BPA. Cantidades de BPA son ingeridas por humanos en sólidos y en el agua de bebida, ya que cantidades detectables del mismo fueron halladas en latas de alimentos, contenedores para microondas, botellas y biberones plásticos, accesorios de uso médico de policarbonato, selladores dentales, entre otros objetos de uso diario y distribución universal. BPA fue encontrado en aguas de ríos, lagos y mares.

En humanos, cantidades claramente detectables de BPA fueron halladas en saliva, sangre, cordón umbilical, calostro y leche materna. Se estima que la exposición diaria de los recién nacidos e infantes de hasta 6 meses depende del esquemas de alimentación, siendo menor con alimentación natural que con alimentación por fórmulas comerciales en biberón plástico (3 - 5)

Los efectos del BPA, como los de otros xenoestrógenos, son condicionados por la especie, dosis y rutas de administración, tiempo de exposición y en gran medida por la edad del organismo expuesto, como lo indican estudios experimentales. Los adultos son en general más resistentes a ciertos efectos adversos y en algunos casos los mismos son reversibles al suspenderse la exposición (6). En cambio la exposición perinatal *in útero*, o neonatal, al actuar durante el período organizacional, puede provocar efectos profundos, persistentes e irreversibles en ratas (7-11).

En general, muchos de los efectos permanentes coinciden con aquellos descriptos para los estrógenos naturales cuando actúan durante el desarrollo sobre, por ejemplo, la diferenciación sexual encéfalo hipofisaria. Además de su actividad estrogénica, al BPA tiene otros efectos como antagonizar ciertas acciones de los propios estrógenos, andrógenos y hormonas tiroideas, actuar por vías no genómicas e influir sobre ciertas enzimas y expresión de algunos receptores (12).

En nuestros estudios, en el Instituto de Biología y Medicina Experimental, hallamos que el BPA actuando luego del nacimiento en la rata hembra, provoca cambios reproductivos e hipotálamo hipofisarios notorios a medida que el animal madura, tales como adelanto de la eclosión puberal, alteraciones del ciclo estral y de la pulsatilidad de la neurona GnRH, de la secreción gonadotrópica y de la respuesta de ciertos mensajeros intracelulares del gonadotropo en respuesta al GnRH (13). Más aún, en estas hembras expuesta al BPA al nacer, cuando llegan a la adultez hallamos en sangre testosterona y estrógenos elevados, baja progesterona, cambios en la estructura ovárica, con múltiples quistes, y fertilidad disminuida remediando el síndrome de ovario poliquístico, patología de alta prevalencia en mujeres en edad reproductiva (14).

En resumen, el Bisfenol A es un xenoestrógeno abundante en el medio ambiente, producto de la actividad humana, y cuyas acciones influyen grandemente sobre los seres vivos y la salud humana. Su efecto es más notorio cuando actúa a edades muy tempranas, el período organizativo perinatal, y persistentes a edades posteriores.

La importancia de este contaminante llevó a que recientemente varios países implementaran normas para restringir su uso y que los productos que contienen BPA lleven advertencias para los consumidores. De todas maneras los efectos de esta norma se considera que serán de utilidad en muchos años, por el alto contenido hoy presente de BPA en el *hábitat* y su lenta desaparición aún luego del cese de su producción. Su estudio podría ser guía sobre las investigaciones que imperiosamente debemos desarrollar sobre los contaminantes de nuestro ambiente.

## Referencias bibliográficas

1. Daston GP, Cook JC, Kavlock RJ. Uncertainties for endocrine disrupters: our view on progress. *Toxicol Sci* 2003; 74: 245-52.
2. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, *et al.* Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2009; 30: 293-342.

3. Calafat AM, Weuve J, Ye X, Jia LT, Hu H, Ringer S, *et al.* Exposure to bisphenol A and other phenols in neonatal intensive care unit premature infants. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 639–44.
4. Edginton AN, Ritter L. Predicting plasma concentrations of bisphenol A in children younger than 2 years of age after typical feeding schedules, using a physiologically based toxicokinetic model. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 645–52.
5. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol* 2007; 24:139–77.
6. Richter CA, Birnbaum LS, Farabollini F, Newbold RR, Rubin BS, Talsness CE *et al.* *In vivo* effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. *Reprod Toxicol* 2007; 24: 199–224.
7. Kato H, Ota T, Furuhashi T, Ohta Y, Iguchi T. Changes in reproductive organs of female rats treated with bisphenol A during the neonatal period. *Reprod Toxicol* 2003; 17: 283–8.
8. Moral R, Wang R, Russo IH, Lamartiniere CA, Pereira J, and Russo J. Effect of prenatal exposure to the endocrine disruptor bisphenol A on mammary gland morphology and gene expression signature. *J Endocrinology* 2008; 196: 101–12.
9. Patisaul HB, Fortino AE, Polston EK. Differential disruption of nuclear volume and neuronal phenotype in the preoptic area by neonatal exposure to genistein and bisphenol-A. *Neurotoxicology* 2007; 28: 1–12.
10. Ramos JG, Varayoud J, Kass L, Rodriguez H, Costabel L, Munoz-de-Toro M, *et al.* Bisphenol a induces both transient and permanent histofunctional alterations of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in prenatally exposed male rats. *Endocrinology* 2003; 144: 3206–15.
11. Khurana S, Ranmal S, Ben Jonathan N. Exposure of newborn male and female rats to environmental estrogens: delayed and sustained hyperprolactinemia and alterations in estrogen receptor expression. *Endocrinology* 2000; 141: 4512–7.
12. Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J, McLachlan JA, Nadal A, Sonnenschein C *et al.* *In vitro* molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reprod Toxicol* 2007; 24: 178–98.
13. Fernandez MO, Bianchi MS, Lux-Lantos VAR, Libertun C. Neonatal exposure to Bisphenol A alters reproductive parameters and Gonadotropin Releasing Hormone signaling in female rats. *Environ Health Perspect* 2009; 117(5): 757–62.
14. Fernandez MO, Bourguignon N, Lux-Lantos VAR, Libertun C. Neonatal exposure to bisphenol A and reproductive and endocrine alterations resembling the polycystic ovarian syndrome in adult rat. *Environ Health Perspect* 2010; 118(9): 1217–22.

## LABORATORIO DE REGULACIÓN HIPOFISARIA

El receptor dopaminérgico D2:  
acciones endocrinas no clásicas

*Non-conventional endocrine functions of dopamine type 2 receptor: new insights gained from transgenic mice*

*O receptor dopaminérgico D2: ações endócrinas não clássicas*

Isabel Garcia Tornadú, María Victoria Recouvreux, María Cecilia Ramirez, María Guillermina Luque, María Ines Perez-Millan, Rodrigo Lorenzo, María Cristina Camilletti, Ana María Ornstein, Isabel Lacau-Mengido, Carolina Cristina, Graciela Diaz-Torga, Damasias Becu-Villalobos

### Resumen

El receptor dopaminérgico D2 (RD2) participa en un complejo repertorio de funciones adaptativas para mejorar el desempeño del individuo, su éxito reproductivo y supervivencia. Utilizando estrategias combinadas de ensayos farmacológicos, líneas celulares y ratones transgénicos, nuestro laboratorio demostró la participación del RD2 no sólo en el desarrollo de prolactinomas, sino en el eje del crecimiento, la ingesta y el metabolismo de glucosa. Determinamos que el desarrollo de prolactinomas por ausencia de RD2 correlaciona con un aumento de VEGF y una disminución de TGFβ1 y su receptor TGFβ tipo II, posicionando estos factores como posible terapia complementaria en prolactinomas resistentes a agonistas dopaminérgicos. En el eje de crecimiento, postulamos que la acción de RD2 facilita la liberación de GHRH, y la ausencia del receptor condiciona la población reducida de somatotropos, y produce enanismo. Respecto a la ingesta, los resultados indicaron que la ausencia de RD2 modula varios factores orexígenos y anorexígenos, revelando una mayor complejidad del sistema. Por último, demostramos que la dopamina a través del RD2 pancreático modula la liberación de insulina, esclareciendo en parte por qué el uso de antipsicóticos conlleva a un desarrollo de diabetes tipo II. En conjunto nuestros resultados destacan la importancia de este receptor en acciones endocrinas no clásicas y su participación en forma integral en la fisiología del individuo.

**Palabras clave:** dopamina \* prolactina \* hormona del crecimiento \* ingesta \* glucosa \* homeostasis